

#4

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-100165

⑬ Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	⑭ 公開 平成1年(1989)4月18日
C 07 D 401/04	2 0 7	6761-4C	
A 61 K 31/435	ADZ		
31/47	ADZ		
C 07 D 215/56	2 0 7	8413-4C	
409/14	1 1 4	6529-4C	
471/04		A-8829-4C	審査請求 未請求 発明の数 2 (全14頁)

⑮ 発明の名称 オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤

⑯ 特 願 昭62-258859

⑰ 出 願 昭62(1987)10月13日

⑱ 発 明 者	西 谷 康 宏	大阪府和泉市青葉台49-16
⑲ 発 明 者	山 本 貞 雄	兵庫県川西市萩原台西1-344
⑳ 出 願 人	塩野義製薬株式会社	大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地
㉑ 代 理 人	弁理士 潮田 雄一	

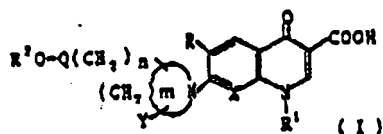
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系  
抗菌剤

## 2. 特許請求の範囲

(1)一般式



(式中、Rはハロゲン、R'はアルキル、シクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたはアニル、R''は水素またはアルキル、Qは-N-または-NH-、XはCH、N、CFまたはCCl、Yは水素、置換されてもよいアミノまたは置換基、mは3~7の整数、nは0、1または2をそれぞれ表わす。ただし、Qが-N-のとき、nは0である。)

で示される化合物またはその塩。

(2)特許請求の範囲第1項記載の化合物を含む  
抗菌剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は抗菌剤として有用なオキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤に関する。

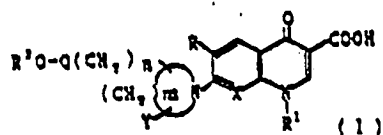
## 先行技術

オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤に類似のキノロンカルボン酸系抗菌剤としては、特開昭49-14240、57-48986、50-228479、50-84979、51-225181などの公報記載の化合物が知られている。

これら従来品はこれを人体に投与したとき悪寒等の副作用を惹起するなどの問題をかかえているものがある。従って、本発明の目的は抗菌活性が強く、しかも悪寒その他の中枢性の副作用が軽減した抗菌剤を提供することにある。

## 発明の開示

本発明は  
一般式



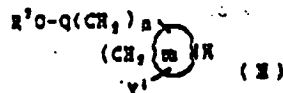
(式中、Rはハロゲン、R<sup>1</sup>はアルキル、シクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたはチエニル、R<sup>2</sup>は水素またはアルキル、Qは-N-または-NH-、XはCH、N、CまたはCCl、Yは水素、保護されてもよいアミノまたは置換基、mは3~7の整数、nは0、1または2をそれぞれ表わす。ただし、Qが-N-のとき、nは0である。)

で示される化合物またはその塩に関する。

上記一般式の定義に使用される用語について以下に説明する。

(式中、Lは置換基、R、R<sup>1</sup>、Xは前記と同意義を有する。)

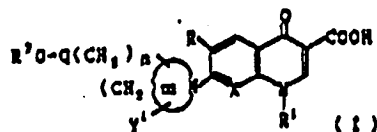
で示される化合物に一般式



(式中、Q、R<sup>2</sup>、m、nは前記と同意義を有しY<sup>1</sup>は水素、保護されたアミノ基または置換基を表わす。)

で示される化合物を反応させて

一般式

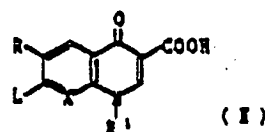


(式中、Q、R、R<sup>1</sup>、X、Y<sup>1</sup>、mは前記と同意義を有する。)

## 特開平1-100165 (2)

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1-ブチル、ペンチルなどのC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル、シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、置換基としては、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシなどが例示される。アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどのC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシが例示される。保護基としては、カルボベンゾキシなどの通常アミノ保護基が挙げられる。置換基としては、ハロゲン、トリルオキシなどが採用される。

本発明の化合物(I)は一般式



で示される化合物を生成させ、Yがアミノ保護基のとき、さらにIaを脱保護反応に付して得られる。

すなわち、化合物(I)の製造法を次式で示す。

(以下余白)

## 特開平1-100165 (3)

(式中、L、Q、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Y<sup>1</sup>、mは前記と同意義を有し、Y<sup>1</sup>は水素、アミノまたは置換基を表わす)。

以下に各工程について説明する。

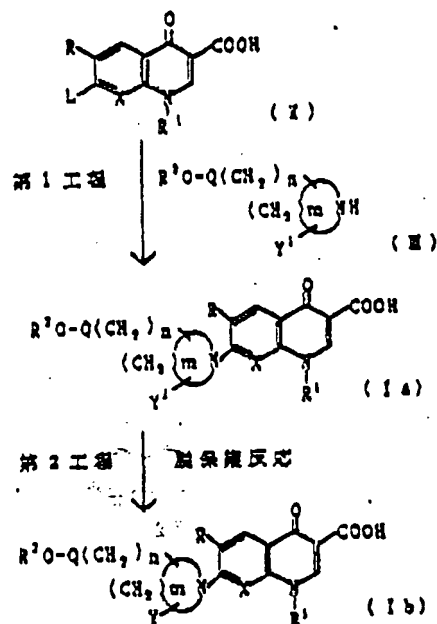
## 第1工程

本発明化合物(1a)は、原料物質(1)にアミン(II)を反応させることによって得られる。本反応は、水、アルコール類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)等の溶媒中で実施することができる。反応温度は、15〜200℃で、好ましくは、80〜120℃あるいは溶媒の沸点温度に加熱して、1〜数時間反応させるのが好適である。

反応を促進するため、常法によって、トリエチルアミン、ピリジン、DBUなどの塩基を添加してもよい。

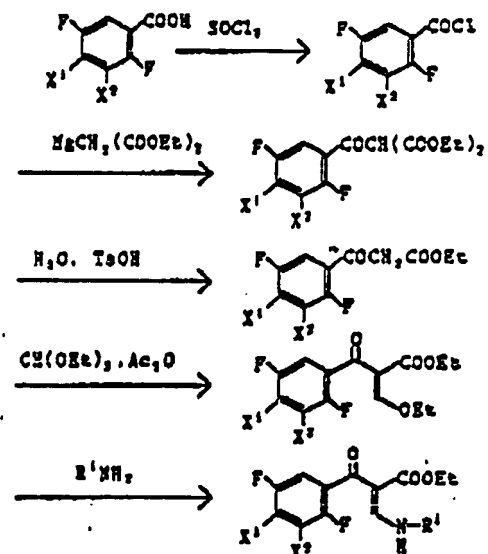
## 第2工程

式(1a)で、Y<sup>1</sup>が保護されたアミノである化合物は必要により、脱保護反応に付して、他の目的化合物(1b)に導くことができる。すなわ

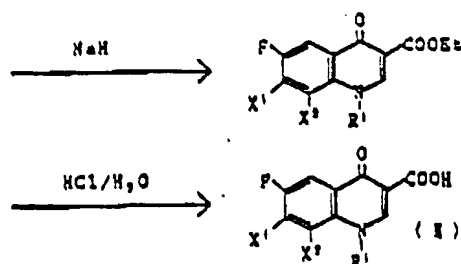


ち脱保護反応は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基や塩酸、酢酸などの酸を用いて、水、水-アルコール類溶液、水-酢酸溶液などの溶媒中で、室温〜溶媒の沸点の温度で、常法によって容易に実施することができる。なお、本発明の出発物質である一般式(1)で表わされる化合物は、例えば次のルートにより合成することができる。

(以下余白)



## 特開平1-100165 (4)



(特開昭 8-1-2252 公報参照)

(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>はそれぞれハロゲンを表わし、R<sup>1</sup>は前記と同意義を有する。)

次に式(1)で表わされる化合物は、所望ならば、酸付加塩に高法に従って変換することができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸、乳酸、酒酸、酢酸等の有機酸との塩が例示される。

また、本発明化合物(1)は経口または非経口

投与によってヒトまたは哺乳類に投与できる。それらは、製剤上の常法により、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、注射剤、坐剤、シロップ剤に製剤することができる。製剤上許容される担体、希釈剤、賦形剤としては、乳糖、ショ糖、小豆でんぷん、じゃがいもでんぷん、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、メチルセルロース、寒天、水などが例示される。必要に応じて、適宜安定剤、乳化剤、増量剤、緩衝剤、その他の製剤助剤を添加してもよい。1日当りの投与量は、経口投与で1-500mg、注射の場合0.1-300mgが適当である。

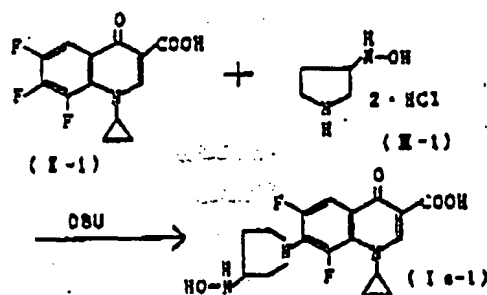
以下に実施例、参考例および製剤例を示して、本発明を明らかにする。

実施例、参考例および表で用いた略字は以下に示す意味を表わす。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 塩化メチレン、EtOH: エタノール、HBr: 臭化水素、Et: エチル、AcOH: 酢酸、NaO: ナトリウム、Ts: p-トルエンスルホンル、Ac: アセチル、Cbz: ベンジルオキシカルボニル

## 実施例1

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシキノ-1-ニロリジニル)-4-オキソ-2-キノリンカルボン酸(1a-1)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2-キノリンカルボン酸(1a-1) 401mg、3-ヒドロキシキノリジン・2HCl(1a-1) 448mg、

アセトニトリル15mlからなる懸濁液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-1(1a-1) 778mgを加え、5分間室温で攪拌する。反応液を冷却後、析出した結晶を濾取し、メタノール、クロロホルムで順次洗浄すれば融点225-227℃(分解点)の目的物(1a-1) 122mgを得る。

元素分析値(X): C, 55.07; H, 4.79; N, 11.33; F, 10.25

として

理論値: C, 55.07; H, 4.79; N, 11.33; F, 10.25

実験値: C, 54.87; H, 4.78; N, 11.70; F, 9.85

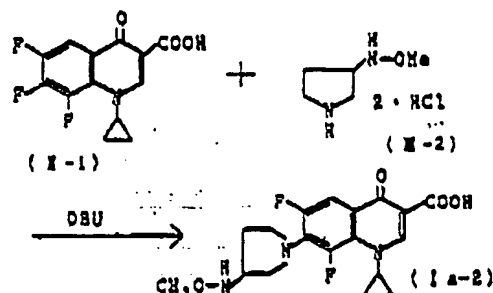
IR(KBr): 1375, 1470, 1610 cm<sup>-1</sup>

(以下省略)

## 特開平1-100165(5)

## 実施例2

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-2)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-1) 280 mg, 3-メトキシアミノピロリジン・2HCl(II-2) 380 mgのアセトニトリル 5 ml溶液にDBU 0.78 mlを加え、1時

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-1) 1.2 g(4.24 mmol)に無水アセトニトリル 30 ml, 塩3-メトキシアミノピロリジン・2・トリフルオロ酢酸塩 2.28 g(6.36 mmol)及びDBU 3 mlを、順次加えて、30分間還流する。氷冷却下、酢酸 1.28 mlを加えて中和後、析出結晶を濾取し、メタノールで洗浄して融点 158-160℃の黄白色の目的物(Ia-3) 0.68 gを得る。

IR (Nujol): 1720, 1620  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) (ppm)

14.7 (br, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63, 7.67 (dd, 1H,  $J=2\text{Hz}$ , 15Hz), 4.2-3.5 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.02 (d, 2H,  $T=6\text{Hz}$ ), 3.0-1.5 (m, 3H), 1.5-1.0 (m, 4H)

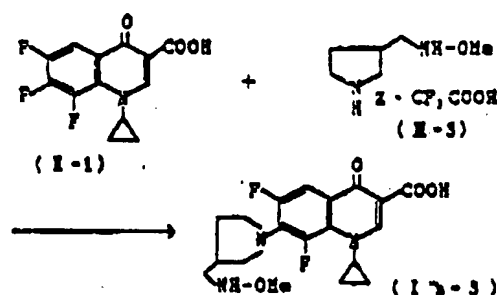
(以下余白)

間還流する。減圧濃縮し、残渣を水に溶かし、酢酸にて中和する。次いで、塩化メチレンで抽出し、抽出液を水洗、濃縮する。残渣を塩化メチレン/エタノールより再結晶して、融点 184-187℃の目的物(Ia-2) 0.131 gを得る。

IR (Nujol): 3280, 1732, 1632, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

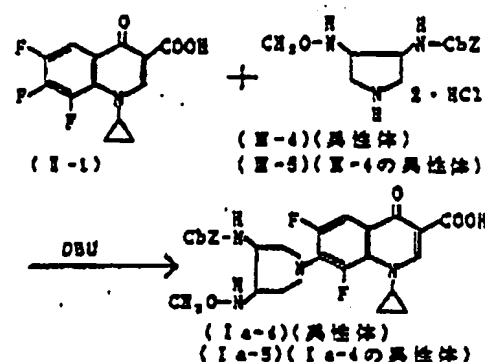
## 実施例3

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシアミノメチル-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-3)



## 実施例4

a) 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-4)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリン

## 特開平1-100165(8)

カルボン酸(I-1) 8.40 g、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシアミノピロリジン(II-4) 1.09 g、アセトニトリル 20 mlからなる懸濁液にDBU 1.03 gを加え、2時間還流する。反応液よりアセトニトリルを減圧留去し、残渣に水を加えると結晶が析出する。結晶を濾取し、メタノール/塩化メチレンより再結晶すれば融点177-178℃の目的物(Ia-4) 1.18 gを得る。

元素分析値(X):  $C_{22}H_{21}N_3O_4F_2$ として

理論値: C, 59.03; H, 4.96; N, 10.60; F, 7.19

実験値: C, 58.84; H, 5.02; N, 10.50; F, 7.36

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1310, 1440, 1619, 1710 cm<sup>-1</sup>

1-シクロプロピル-8,8-ジフルオロ-7-(3-アミノ-4-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ib-1)

物(Ib-1) 0.13 gを得る。

元素分析値(X):  $C_{22}H_{19}N_3O_4F_2 \cdot 1.5H_2O$

として

理論値: C, 51.74; H, 5.46; N, 13.41; F, 9.10

実験値: C, 51.66; H, 5.28; N, 13.38; F, 8.94

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1460, 1620 cm<sup>-1</sup>

## 実施例3

## a) 化合物(Ia-5)

1-シクロプロピル-8,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-1) 0.99 g、化合物(II-5) 1.05 g、アセトニトリル 20 ml懸濁液にDBU 0.98 gを加えて、2時間還流する。実施例4(a)と同じ後処理により融点157-158℃の目的物(Ia-5) 1.05 gを得る。

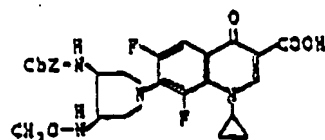
元素分析値(X):  $C_{22}H_{17}N_3O_4F_3$ として

理論値: C, 59.08; H, 4.98; N, 10.60; F, 7.19

実験値: C, 59.23; H, 4.99; N, 10.72; F, 7.29

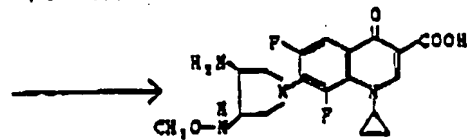
IR (CHCl<sub>3</sub>) 1320, 1460, 1624, 1720 cm<sup>-1</sup>

## b) 化合物(Ib-2)



(Ia-4)(異性体)

(Ia-5)(Ia-4の異性体)



(Ib-1)(異性体)

(Ib-2)(Ib-1の異性体)

実施例4(a)で得た化合物(Ia-4) 500 mgに19% HBr/CH<sub>3</sub>COOH液 10 mlを加え、室温下30分間還流する。反応液より酢酸を減圧留去し、残渣を水に溶解した後、28%アンモニア水で中和する。析出した結晶を濾取し、クロロホルムより再結晶すれば融点178-179℃の目的

実施例5(a)で得た化合物(Ia-5) 500 mgを使用し、実施例4(b)と同じ処理をすれば融点218-220℃の目的物(Ib-2) 0.11 gを得る。

元素分析値(X):  $C_{22}H_{17}N_3O_4F_3 \cdot 0.25H_2O$

として

理論値: C, 54.20; H, 5.18; N, 14.05; F, 9.53

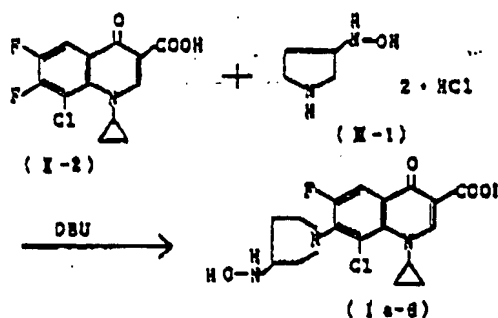
実験値: C, 53.94; H, 5.38; N, 14.38; F, 9.70

IR (NaJol) 1455, 1606 cm<sup>-1</sup>

## 実施例6

1-シクロプロピル-8-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-6)

(以下空白)



1-(シクロプロピル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-2) 490 mg、3-メトキシアミノピロリジン・2 HCl (I-1) 630 mg、アセトニトリル 20 ml からなる懸濁液に、DBU 749 mg を加え、1 時間還流、撈拌する。反応液からアセトニトリルを減圧留去し、残渣に水を加え、ジクロルメタンにて抽出する。ジクロルメタン層は乾燥後、留去し、残渣をメタノ

1-(シクロプロピル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-2) 120 mg、3-メトキシアミノピロリジン (I-1) 400 mg、DBU 0.80 ml の混合物をアセトニトリル 7 ml 中、1 時間還流する。減圧濃縮し、残渣を水にとかし、酢酸にて中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出する。抽出液を濃縮し残渣を EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> から再結晶し、融点 159-161 °C の目的物 (I-7) 78 mg を得る。

元素分析値 (X) : C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·FCl として

理論値 : C, 54.62; H, 4.84; N, 10.63; F, 4.60

実験値 : C, 54.42; H, 4.92; N, 10.62; F, 5.15

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3279, 1720, 1618, 1506 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 8

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-8,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-8)

#### 特開平1-100165 (7)

ルから再結晶すれば融点 190-192 °C の目的物 (I-6) 116 mg を得る。

IR (NaJol) 1455, 1605 cm<sup>-1</sup>

元素分析値 (X) : C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·FCl · 0.3H<sub>2</sub>O

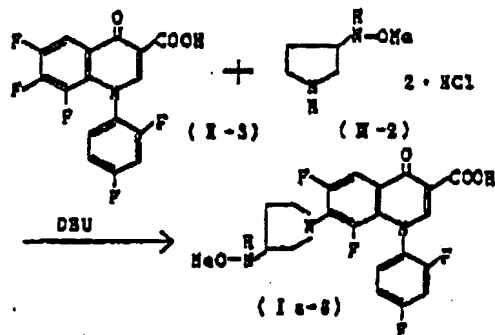
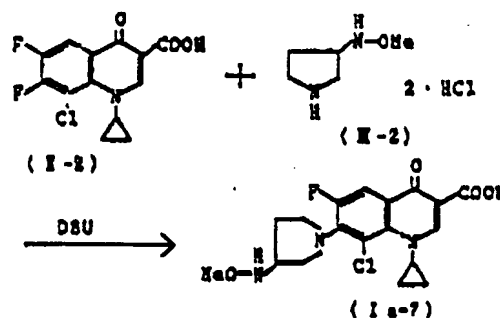
として

理論値 : C, 52.73; H, 4.55; N, 10.85; F, 4.91

実験値 : C, 52.83; H, 4.50; N, 10.85; F, 5.09

#### 実施例 7

1-(シクロプロピル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-7)



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-8,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-3) 150 mg、3-メトキシアミノピロリジン (I-2) 400 mg、DBU 8.70 ml の混合物をアセトニトリル中で 1 時間還流する。減圧濃縮し、残渣を水に

特開平1-100165(8)

溶かし、酢酸で中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出する。抽出液を濃縮し、残液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHから再結晶し、融点204-208℃の目的物(Ia-8)0.127gを得る。

元素分析値(X): C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub>として

理論値: C, 55.88; H, 3.30; N, 9.31; F, 18.84

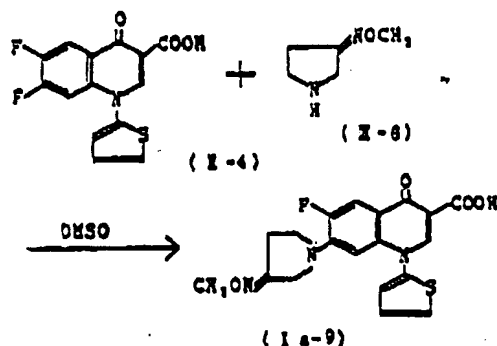
実験値: C, 55.85; H, 3.33; N, 9.30; F, 18.76

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3250, 1725, 1620 cm<sup>-1</sup>

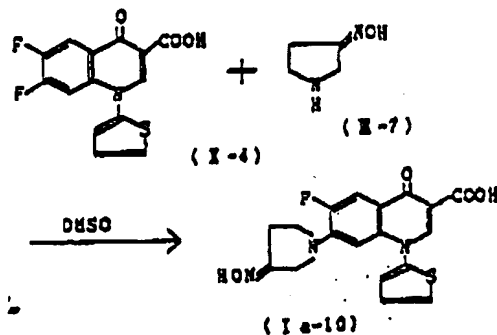
(以下余白)

実施例9

1-テエニル-8-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-9)



1-テエニル-8,7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-4)182mg、3-メトキシイミノピロリジン(I-6)80mg



1-テエニル-8,7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-4)140mg、3-ヒドロキシイミノピロリジン(I-7)55mgをDMF 5mlに溶かし、70℃で、2.5時間加熱撹拌する。反応液を減圧濃縮し、メタノール洗浄して目的物(Ia-10)173mgを得た後に、DMFから再結晶して融点277-28

をDMF 5mlに溶かし、70℃で2時間加熱撹拌する。析出結晶を濾取し、メタノール洗浄により融点284-288℃の目的物(Ia-9)71mgを得る。また母液を減圧濃縮し、メタノール洗浄により(Ia-9)103mgを得る。

元素分析値(X): C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub>として

理論値: C, 55.85; H, 4.02; N, 10.47; F, 4.73

S, 7.99

実験値: C, 55.85; H, 4.07; N, 10.43; F, 5.11

S, 8.08

NMR (CF<sub>3</sub>COOH) (ppm)

3.13 (2H, m), 3.63-4.05 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.55-4.88 (2H, m), 6.83 (1H, dd), 7.22-7.75 (3H, m), 8.17 (1H, dd), 9.15 (1H, s)

実施例10

1-テエニル-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ピロリジン)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-10)



特開平1-100165(9)

0°Cの目的物(Ia-10)の結晶88mgを得る。

元素分析値(X): C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>5</sub>として

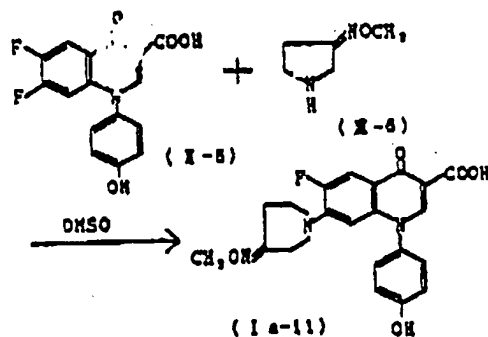
理論値: C.55.81; H.3.84; N.10.88; F.4.90  
5.8.28

実験値: C.55.58; H.3.84; N.10.90; F.5.00  
5.8.30

(以下余白)

#### 実施例11

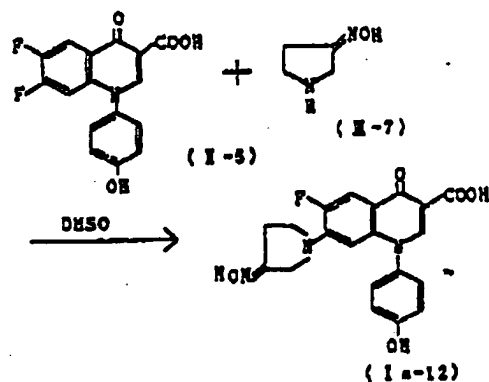
1-(4-ヒドロキシフェニル)-8-フルオロ  
-7-(3-メトキシイミノピロリジニル)-  
-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-  
11)



1-(4-ヒドロキシフェニル)-8-7-ジフ  
フルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸  
(I-5) 139mg、3-メトキシイミノピロリジ  
ン

#### 実施例12

1-(4-ヒドロキシフェニル)-8-フルオロ  
-7-(3-ヒドロキシイミノピロリジニル)-  
-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-  
12)



(I-5) 139mg、3-メトキシイミノピロリジ  
ン(I-6) 71mgをDMF 4mlに溶かし、7  
0°Cで2時間加熱撹拌を行なう。減圧濃縮した後  
、メタノールで洗浄し、結晶181mgを得る。こ  
れをDMFより再結晶すれば、分解点298°C以  
上の目的物(Ia-11) 91mgを得る。

元素分析値(X): C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>5</sub>として

理論値: C.60.15; H.4.54; N.10.52; F.4.78

実験値: C.60.90; H.4.52; N.10.01; F.4.64

(以下余白)

1-(4-ヒドロキシフェニル)-8-7-ジフ

特開平1-100165(10)

4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-5) 151mg、3-ヒドロキシキノリンジエン8mgをDMF 5mlに溶かし、70℃で2時間攪拌を行なう。減圧濃縮した後、メタノールで洗浄し、目的物(Ia-12) 189mgを得た後に、DMFから再結晶を行ない、分解点290℃以上の(Ia-12) 89mgを得る。

元素分析値(X):

$C_{15}H_{11}N_2O_3F$  ( $\cdot 1H_2O$ ) として

理論値: C, 57.53; H, 4.37; N, 10.12; F, 4.57

実験値: C, 58.27; H, 4.47; N, 10.68; F, 4.84

NMR (CF<sub>3</sub>COOH) ppm

3.31 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.91 (2H, m)

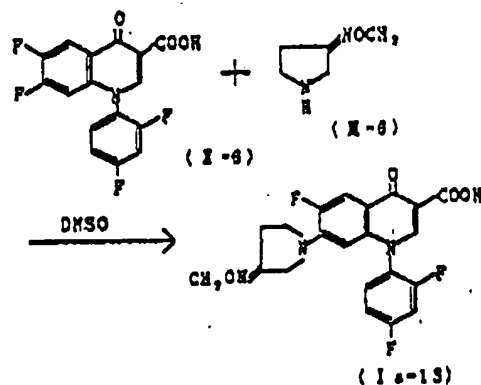
6.53 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.42 (2H, d)

8.33 (1H, d), 9.10 (1H, s)

(以下余白)

### 実施例13

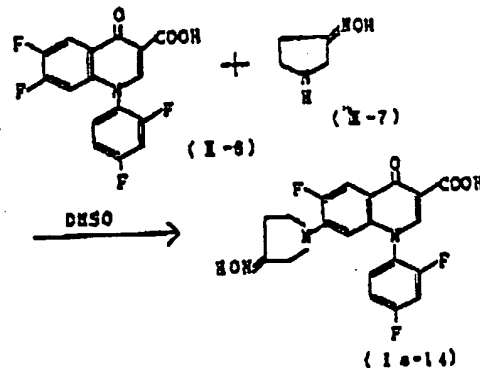
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-フル  
オロ-7-(3-ヒドロキシキノリン-1-ピロリ  
ジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸  
(Ia-13)



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-8,7-ジ

### 実施例14

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-フル  
オロ-7-(3-ヒドロキシキノリン-1-ピロリ  
ジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸  
(Ia-14)



フルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸  
(I-6) 134mg、3-ヒドロキシキノリン  
ジエン8mgをDMF 2mlに溶かし、70℃で2  
.5時間加熱攪拌を行なう。析出結晶を濾取し、  
メタノールで洗浄し、目的物(Ia-13) 11  
2mgを得た後に、DMFから再結晶を行ない、分  
解点259-261℃の目的物(Ia-13) 7  
9mgを得る。

元素分析値(X):  $C_{15}H_{11}N_2O_3F$  として

理論値: C, 58.47; H, 3.74; N, 9.74; F, 13.21

実験値: C, 58.54; H, 3.71; N, 9.72; F, 13.23

NMR ( $d$ -DMSO) ppm

3.08 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.13 (3H, s)

4.53 (2H, m), 6.33 (1H, d), 7.70-8.40 (

4H, m), 9.11 (1H, s)

(以下余白)

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-8,7-ジ

## 特開平1-100165 (11)

フルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-6) 118mg、3-ヒドロキシイミノピロリジン (I-7) 41mgをDMSO 4mlに溶かし、2時間15分加熱攪拌する。減圧濃縮した後、残渣をアセトンで洗浄して目的物 (Ia-14) 99mgを得る。これをメタノールから再結晶して分解点260-262℃の目的物 (Ia-14) 78mgを得る。

元素分析値 (X):  $C_{17}H_{11}N_2O_3F$  として

理論値: C, 57.59; H, 3.38; N, 10.07; F, 13.68

実験値: C, 57.33; H, 3.48; N, 9.89; F, 13.82

NMR (4-DMSO) ppm

3.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.47 (2H, m)

6.33 (1H, d), 7.20-6.62 (4H, m), 9.11 (1H, s)

(以下余白)

メタノール洗浄により目的物 (Ia-15) 93mgを得る。DMFから再結晶を行ない、分解点278-280℃の目的物 (Ia-15) 62mgを得る。

元素分析値 (X):  $C_{17}H_{11}N_2O_3F$  として

理論値: C, 60.18; H, 5.05; N, 11.69; F, 3.29

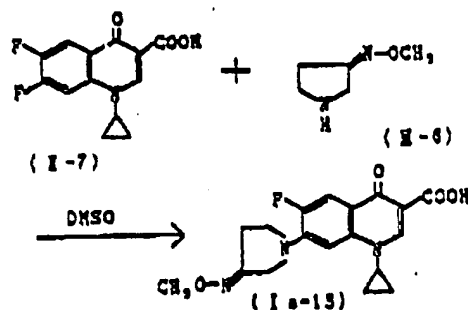
実験値: C, 60.20; H, 5.09; N, 11.73; F, 3.58

IR (Nujol) 1720, 1618 (C=O)  $cm^{-1}$

(以下余白)

## 実施例15

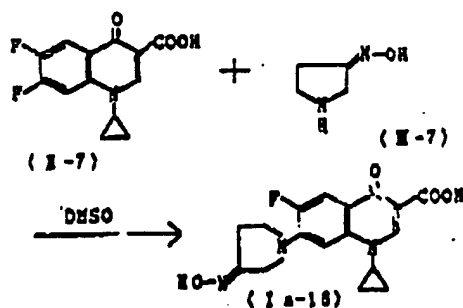
1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (Ia-13)



1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-7) 107mg、3-メトキシイミノピロリジン (I-6) 80mgをDMSO 3mlに溶かし、70℃で2時間加熱、攪拌する。析出結晶を濾取し、メタノール洗浄により目的物 (Ia-13) 93mgを得る。DMFから再結晶を行ない、分解点278-280℃の目的物 (Ia-13) 62mgを得る。

## 実施例16

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (Ia-16)



1-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-7) 48mg、3-ヒドロキシイミノピロリジン (I-6) 24mgをDMSO 2mlと共に70℃で2時間加熱攪拌する。減圧濃縮した後、残渣をメタノールで

## 特開平1-100165 (12)

得により目的物(Ia-15)54mgを得る。  
DMFから再結晶を行ない、分解点290℃以上の目的物(Ia-15)15mgを得る。

元素分析値(X): C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>として

理論値: C, 59.12; H, 4.67; N, 12.17; F, 5.50

実験値: C, 58.76; H, 4.81; N, 12.09; F, 5.48

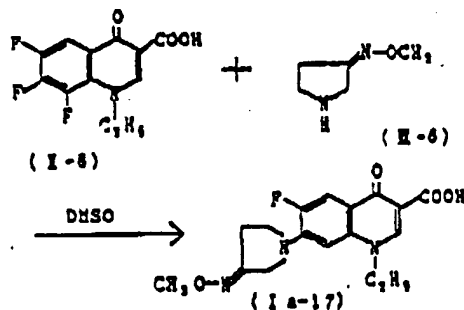
NMR (NaOD) DMSO

1.36-1.76 (4H, m), 2.25 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.96 (2H, m), 4.60 (2H, m), 7.16 (1H, t), 7.95 (1H, dd), 8.81 (1H, s)

(以下余白)

## 実施例17

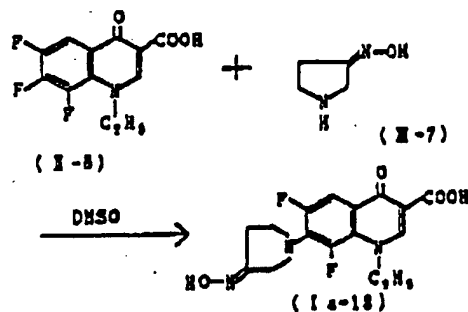
1-エチル-6,8-ジフルオロ-7-(3-  
メトキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキ  
ソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-17)



1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-4-オ  
キソ-3-キノリンカルボン酸(I-8)135  
mg, 3-メトキシイミノピロリジン70mgをDM  
S O 2 mlと共に、100℃で2時間加熱撹拌す  
る。減圧濃縮した後、残渣をアセトンで洗浄し、

## 実施例18

1-エチル-6,8-ジフルオロ-7-(3-ヒ  
ドロキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキ  
ソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-18)



1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-4-オ  
キソ-3-キノリンカルボン酸(I-8)143  
mg, 3-ヒドロキシイミノピロリジン89mgを、  
DM S O 4 mlに溶かし、70℃で4時間加熱撹  
拌する。減圧濃縮して、目的物(Ia-18)13

目的物(Ia-17)155mgを得る。酢酸から  
再結晶を行ない分解点250-252℃の目的物  
(Ia-17)90mgを得る。

元素分析値(X): C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>として

理論値: C, 58.89; H, 4.69; N, 11.50; F, 10.40

実験値: C, 58.05; H, 4.67; N, 11.44; F, 10.47

IR (Kujol) 1718, 1622 (C=O) cm<sup>-1</sup>

(以下余白)

## 特開平1-100165 (13)

7 mgを得る。DMSO/メタノールから再結晶して分解点243-251℃の目的物(Ia-15) 91 mgを得る。

元素分析値(X):  $C_{17}H_{11}N_3O_3F_3$ として

理論値: C, 54.70; H, 4.30; N, 10.83; F, 10.82

実験値: C, 54.60; H, 4.38; N, 11.72; F, 10.76

IR (Nujol) 1720, 1630 (C=O)  $cm^{-1}$

NMR (NaOD) ppm

1.85 (3H, s), 3.16 (2H, m), 4.19 (2H, m)

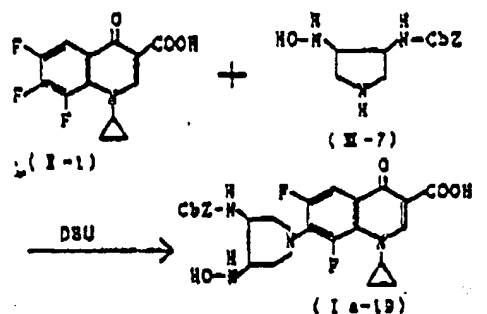
4.69 (2H, q), 4.78 (2H, m), 8.09 (1H, d)

8.74 (1H, s)

(以下余白)

## 実施例19

a) 1-シクロプロピル-8,8-ジフルオロ-7-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-19)



1-シクロプロピル-8,7,8-トリフルオロ

-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-1) 0.877 g, 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシアミノピロリジン(II-7) 1.141 g, DMF 25 mlからなる溶液にDMSU 1.038 gを加えて、100℃で1時間撹拌する。反応液より溶液を減圧留去し、残液に水を加えると結晶が析出する。結晶を濾取してメタノールより再結晶すれば、融点180-182℃の目的物(Ia-19) 1.096 gを得る。

元素分析値(X):  $C_{24}H_{17}N_5O_5F_3$ として

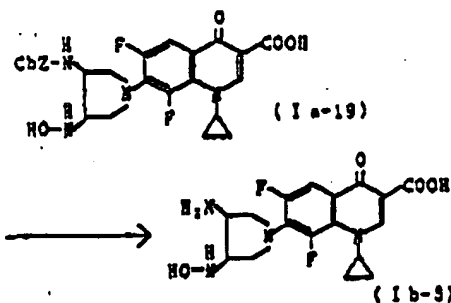
理論値: C, 58.36; H, 4.70; N, 10.89; F, 7.39

実験値: C, 58.31; H, 4.78; N, 10.75; F, 7.20

IR (Nujol) 1630, 1705, 1720  $cm^{-1}$

(以下余白)

b) 1-シクロプロピル-8,8-ジフルオロ-7-(3-アミノ-4-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ib-3)



実施例19(a)で得られた化合物(Ia-19)

546 mgに18% HBr/AcOH液5 mlを加えて、溶

特開平1-100165 (14)

温にて30分間攪拌する。反応液より酢酸を減圧留出し、残渣を水に溶解した後、2.5%アンモニア水で中和する。析出した結晶を濾取して、DMF-SO-メタノールより再結晶すれば分解点218-220℃の目的物(Ib-3)175mgを得る。

元素分析値 (%) :

$C_{17}H_{17}N_2O_2F_2 \cdot 0.3H_2O$  として

理論値 : C, 52.93; H, 4.88; N, 14.52; F, 9.85

実験値 : C, 52.94; H, 4.89; N, 14.38; F, 9.67

IR (Nujol) 1485, 1820  $cm^{-1}$

(以下余白)

#### 発明の効果

試験例、(抗菌スペクトル)

抗菌力は日本化学療法学会指定の方法に準じて最小発育阻止濃度を測定した。その結果を表1に示す。

表中、A、B、C、Dは以下に示す菌種を表わす。

A : 黄色ブドウ球菌

(*Staphylococcus aureus* SMITH)

B : 黄色ブドウ球菌

(*Staphylococcus aureus* SR77)

C : 大腸菌

(*Escherichia coli* EC-14)

D : 大腸菌

(*Escherichia coli* SR377 (R))

被験微生物の使用濃度は、10<sup>8</sup>菌数/mlとした。

表 1

化合物 番号	最小発育阻止濃度 (mg/ml)			
	A	B	C	D
Ia-2	0.05	0.05	0.2	0.39
Ia-3	0.05	0.1	0.39	0.78
Ia-7	0.0125	0.025	0.2	0.39
Ia-13	0.025	0.05	0.39	0.78
Ia-15	0.025	0.05	0.2	0.39
Ia-18	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.2

以上により、本発明化合物は、特に強い抗グラム陽性菌活性を示すことが明らかになった。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁護士 堀田雄一